

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/70678 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 317/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03375

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. März 2001 (23.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 14 645.7 24. März 2000 (24.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JURASZYK, Horst**
[DE/DE]; Kleiner Ring 14, 64342 Seeheim (DE).
DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A,
64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner**
[DE/DE]; Am Ohlenberg 29, 64390 Erzhausen (DE).

TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Hügelstrasse 1/1,
69469 Weinheim (DE). **BARNES, Christopher** [DE/DE];
Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden (DE). **GLEITZ, Jo-**
hannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt
(DE).

(74) **Anwalt: ISENBRUCK, Günter**; Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-An-
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

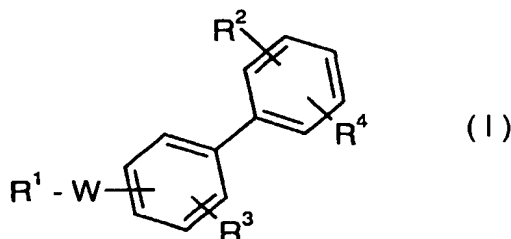
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED BIPHENYL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BIPHENYLDERIVATE



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of general
formula (I) where R¹, R², R³, R⁴ and X have the meanings given
in the text. Said compounds have factor Xa and VIIa inhibitory
effects and can thus be used for the treatment and prevention
of thromboembolic diseases such as thromboses, myocardial
infarct, arterioscleroses, inflammations, apoplexy, angina pec-
toris, restenosis after angioplasty and intermittent claudication.

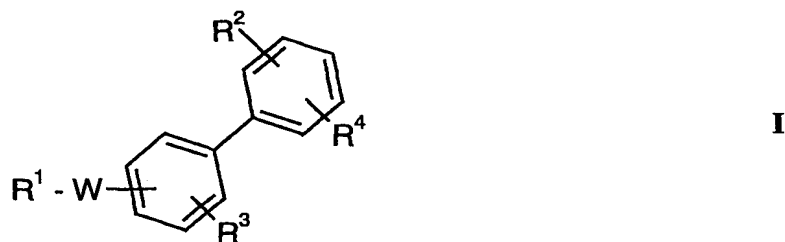
(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Verbindungen
der Formel (I), worin R¹, R², R³, R⁴ und X die im Text angege-

bene Bedeutung haben. Die Verbindungen wirken als Inhibitoren der Faktoren Xa und VIIa und können daher zur Bekämpfung und
Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apople-
xie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

WO 01/70678 A2

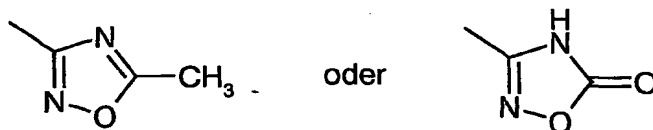
Substituierte Biphenylderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin bedeuten:

15 R^1 : durch $-C(=NH)NH_2$, das auch einfach durch $-COA$, $-CO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$, $-COOA$, OR^7 , $OCOA$, $OCO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$ oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, $-NHC(=NH)-NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$,



25 substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-COR^7$, $-COAr'$ oder $S(O)_nA$ substituiert sein kann;

R^2 : $-S(O)_nA$, $-CF_3$, $-COOR^7$, $-OA$;

30 R^3, R^4 : unabhängig voneinander, $-H$, $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^7$, $-COAr'$, $-S(O)_nA$;

35 R^5, R^6 : unabhängig voneinander $-H$, $-A$, $-[C(R^7R^8)]_nAr'$ oder $-[C(R^7R^8)]_nHet$;

R^7, R^8 : unabhängig voneinander $-H$ oder $-A$;

W: $-\text{[C(R}^5\text{R}^6)]_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6)]_l-$, $-\text{OC(R}^5\text{R}^6)_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6)]_l-$;

5 A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppen und auch 1 bis 7 H-Atome durch -F ersetzt sein können;

10 Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar', -Het, $-\text{OR}^5$, $-\text{N(R}^5)_2$, $-\text{NO}_2$, -CN, -Hal, $-\text{NR}^5\text{COA}$, $-\text{NR}^5\text{COAr}$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{Ar}'$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CON(R}^5)_2$, $-\text{CONR}^5\text{Ar}'$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COAr}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5$, $-\text{S(O)}_n\text{Ar}'$ oder $-\text{S(O)}_n\text{A}$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

15 Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, $-\text{OR}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, -CN, -Hal, $-\text{NR}^7\text{COA}$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CON(R}^7)_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ oder $-\text{S(O)}_n\text{A}$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl;

20 Het: einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, $-\text{OR}^7$, $-\text{N(R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, -CN, -Hal, $-\text{NR}^7\text{COA}$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CON(R}^7)_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7$, $-\text{S(O)}_n\text{A}$ und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann;

25 Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;

l: 0 oder 1;

m: 1, 2 oder 3;

n: 0, 1 oder 2;

30

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

35 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und
- 10 Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.
- 15

- Verbindungen, die als Inhibitoren auf den Faktor Xa wirken sind z.B. in EP 540 051, WO 96/10022, WO 97/08165, WO 96/40679 und WO 98/28282 beschrieben.
- 20

- Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.
- 25

- Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.
- 30

- Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712 erfolgen.
- 35

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

- 10 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

- 15 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen. Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert
20 somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

- Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen
25 Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

- 30 Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

- 35 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Akti-

vität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

- 5 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, A-
- 10 poplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Von besonderer Bedeutung sind die folgenden Verbindungen:

- 15 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (1),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (2),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (3),
20 (S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-am (4),
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (5),
25 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (6),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (7),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-heptansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (8),
30 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-3-methylbutyramid (9),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (10),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (11),
35 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-

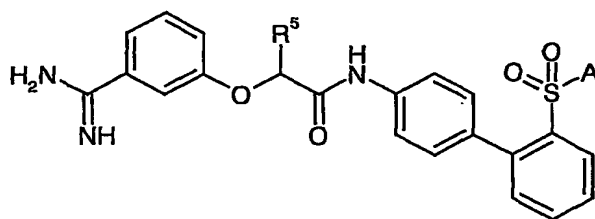
- acetamid (12),
2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (13),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-4-phenylbutyramid (14),
5
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (15),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methylpentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (16);
10
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (17),
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (18),
15
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (19),
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (20),
20
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (21),
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-(3-methoxy-phenyl)-propionamid (22),
2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (23),
25
2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (24),
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (25)
30
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (26)
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (27)
35

- (1-Imino-1-(3-(1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy)-phenyl)-methyl)-carbaminsäuremethylester (28),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid (29)
2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (30),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-amid (31),
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureethylester (32),
2-[3-(N-Pentanoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (33),
2-[3-(N-(2-Methylpropionyloxy)-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (34),
2-[3-(N-Benzoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (35),
2-[3-(N-Acetoxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (36),
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisobutylester (37),
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäurebutylester (38),
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisopropylester (39),
2-[3-(N-Methoxy-carbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (40),
(S)-2-[3-(N-Hydroxycarbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (41),
(R)-2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (42),
(1-Imino-1-{3-[(S)-1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester (43),

- 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (44),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (45),
5 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (46),
4-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (47),
2-(7-Carbamimidoyl-naphthalin-2-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid (48),
10 3-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (49),
2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (50),
15 4-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (51),
3-[3-(*N*-Hydroxy-carbamimidoyl)-phenyl]-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (52),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (53).

Die FAB-Werte dieser Verbindungen sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Die Verbindungen wurden, sofern nicht anders angegeben, jeweils als Acetate dargestellt.

Tabelle 1: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe



5

10

15

20

25









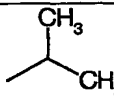
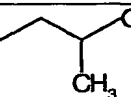
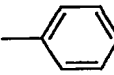
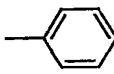

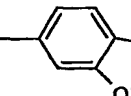
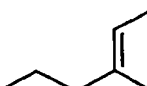
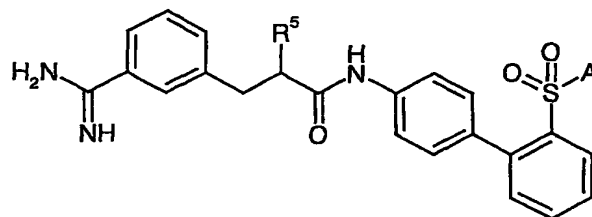
Nr	R ⁵	A	FAB
1	-H	-CH ₃	424
2		-CH ₃	466
3		-CH ₃	466
4		-CH ₃	466
5		-CH ₃	466
6			480
7		-CH ₃	480
8		-CH ₃	494
9		-CH ₃	466
10		-CH ₃	480
11		-CH ₃	450
12			514
13		-CH ₃	544
14		-CH ₃	528

Tabelle 2: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe

30

35




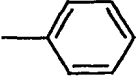
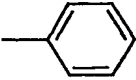
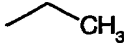
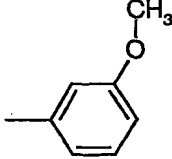
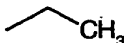
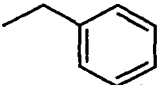
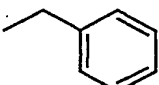
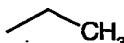
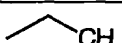
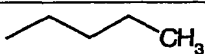
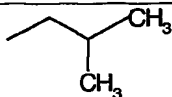
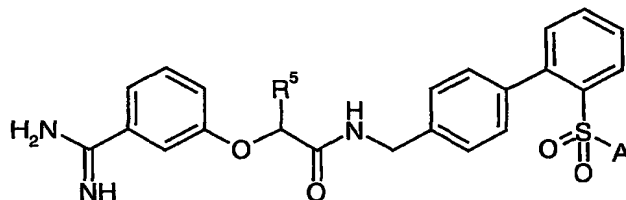
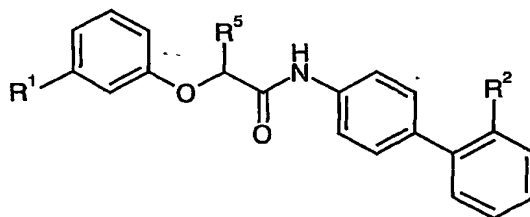
Nr	R ⁵	A	FAB
18	-H	-CH ₃	422
19		-CH ₃	464
20		-CH ₃	489
21		 CH ₃	512
22		 CH ₃	542
23		-CH ₃	512
24		 CH ₃	526
25	 CH ₃	-CH ₃	450
26	 CH ₃	-CH ₃	478
27		-CH ₃	478

Tabelle 3: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe

Nr	R ⁵	A	FAB
15		-CH ₃	480
16		-CH ₃	494
17		-CH ₃	514

Tabelle 4: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe

Nr	R ¹	R ⁵	R ²	FAB
28				524
29				418
30				482

5

10

15

20

25

30

35

31				456
32				538
33				566
34				552
35				586
36				524
37				566
38				566
39				552
40				496

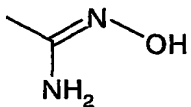
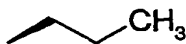
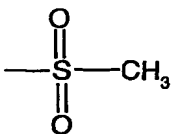
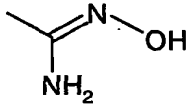
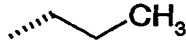
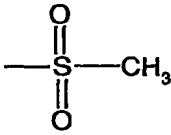
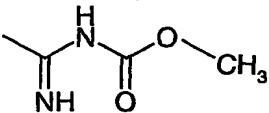
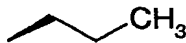
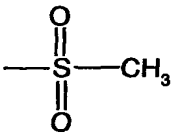
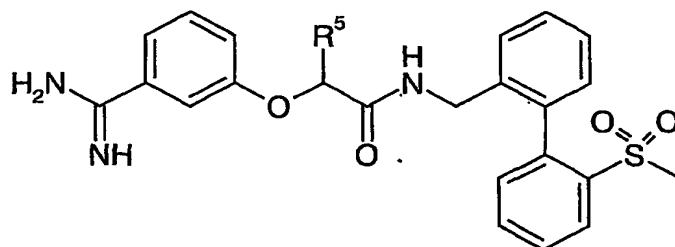
5	41				482
	42				482
10	43				524

Tabelle 5: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe



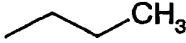
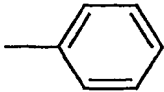
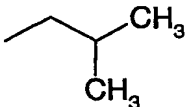
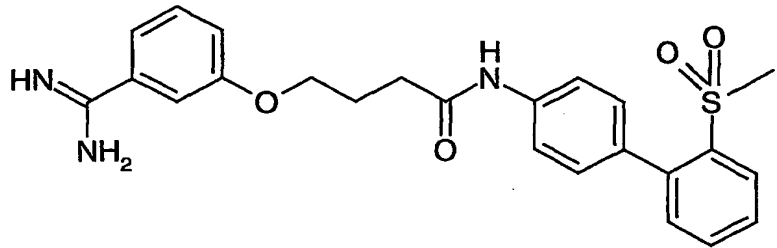
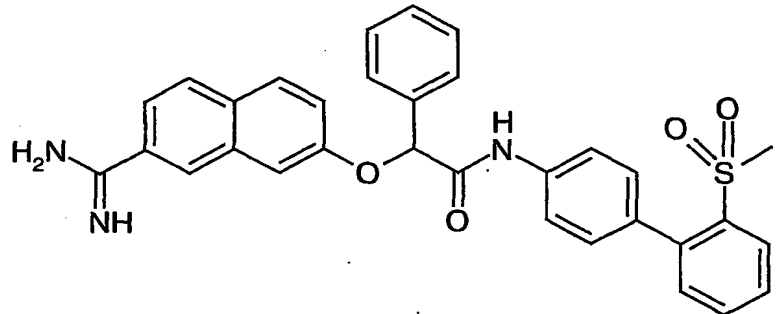
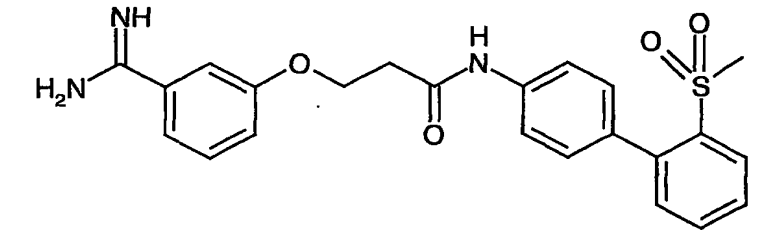
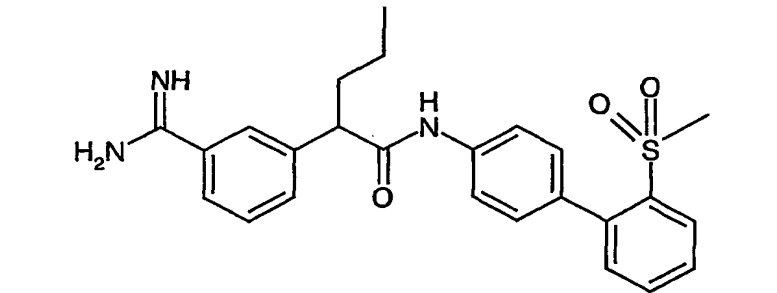
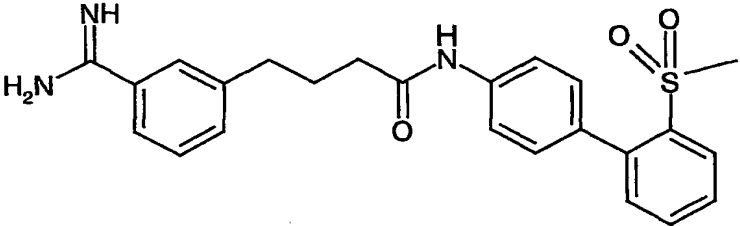
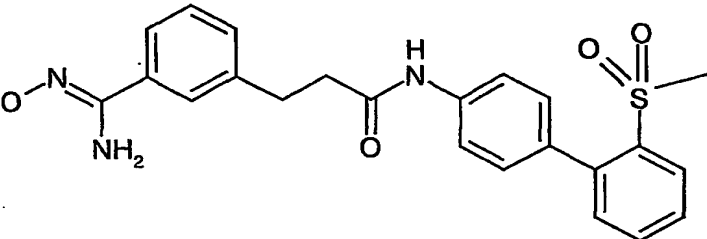
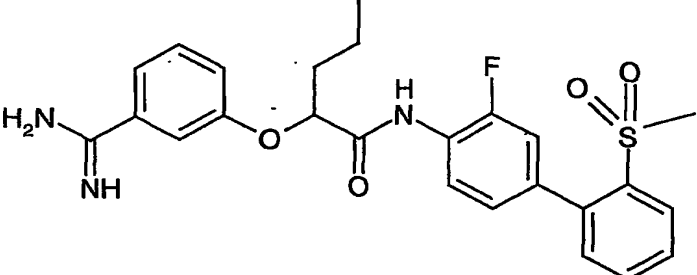
	Nr.	R⁵	FAB
25	44		480
	45		514
30	46		494

Tabelle 6: gemessene FAB-Werte synthetisierter Wirkstoffe

Nr.	Struktur	FAB
47		452
48		550
49		538
50		450

5	<div data-bbox="337 359 375 390">51</div> 	436
10	<div data-bbox="337 703 375 735">52</div> 	438
20	<div data-bbox="337 982 375 1014">53</div> 	484

25

30

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

35

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-substanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkom-

bination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

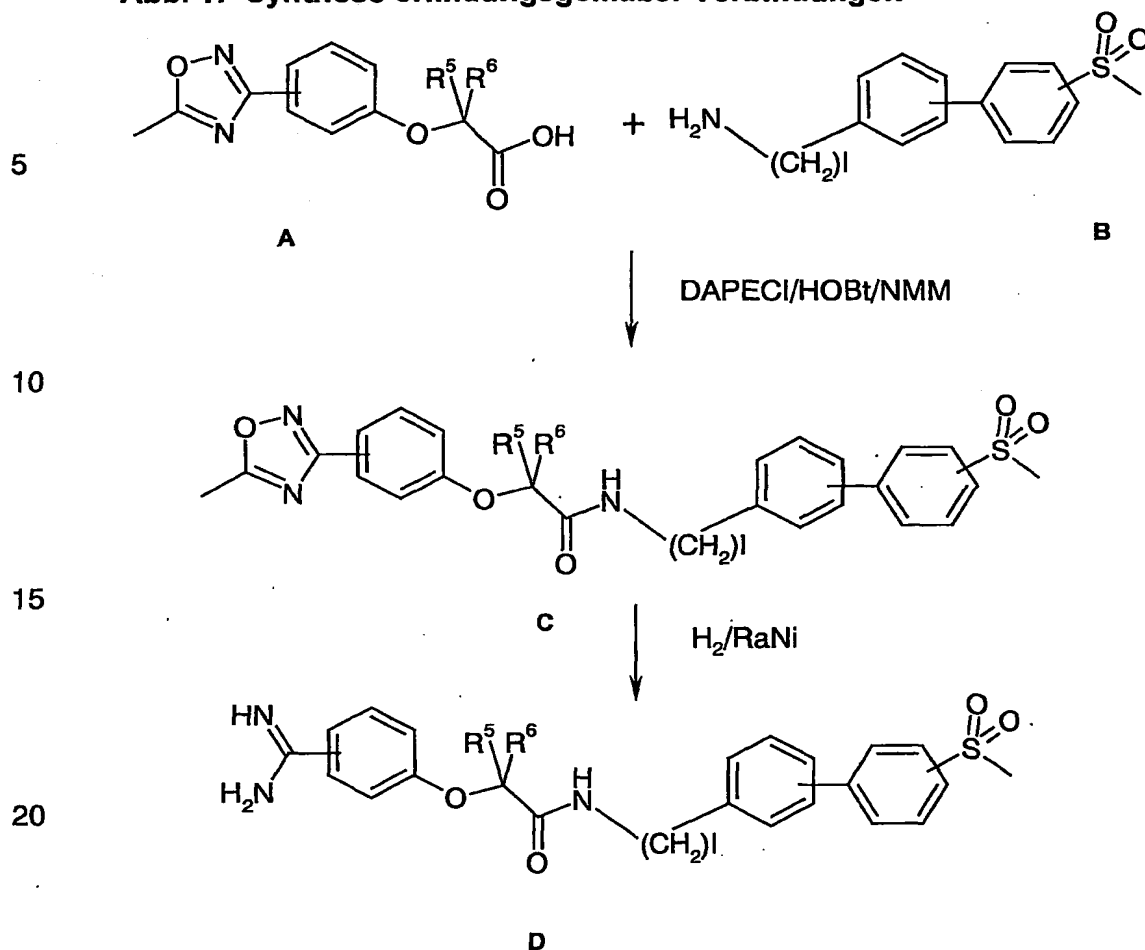
5 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung, werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich be-
10 kannten, hier nicht näher erwähnten Varianten, Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Im folgenden wird all-
15 gemein eine Synthese vorgestellt, mit der Verbindungen der Formel I hergestellt werden können. Für die Herstellung spezieller Verbindungen kann die Synthese durch Wahl geeigneter Ausgangsverbindungen variiert werden. Die Synthese soll nur beispielhaft einen möglichen Weg zur Darstellung der von Verbindungen der Formel I aufzeigen. Es können jedoch
20 auch andere Synthesewege zur Darstellung verwendet werden.

25

30

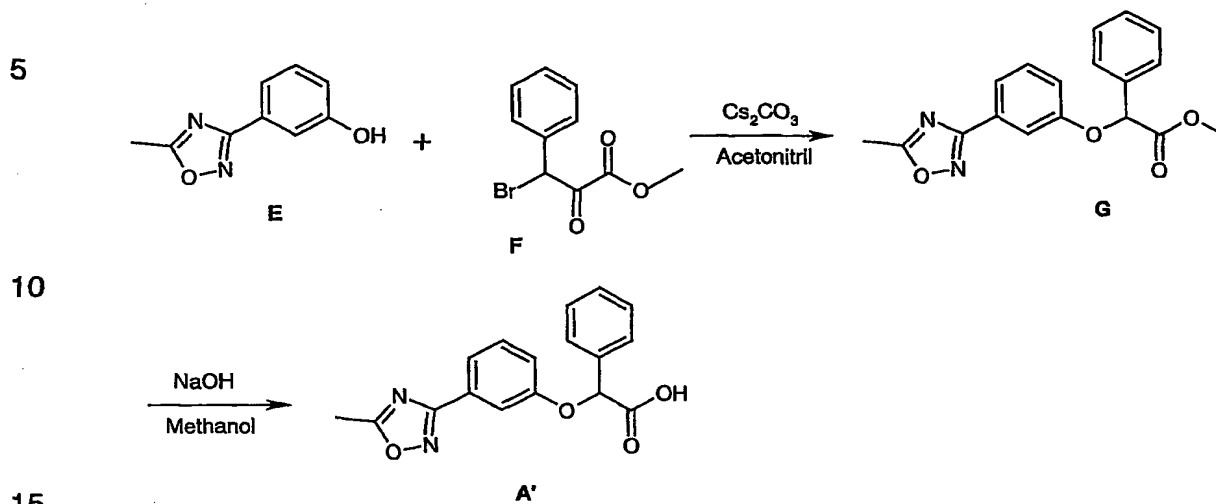
35

Abb. 1: Synthese erfindungsgemäßer Verbindungen

Eine beispielhafte Synthese ist in Abb. 1 dargestellt.

Der geschützte Säurebaustein A wird mit dem Amin B unter Ausbildung einer zentralen Amidbindung zur Verbindung C umgesetzt. Anschließend wird reduktiv die Carbamimidoylgruppe unter Erhalt der erfindungsgemäßen Verbindung D freigesetzt.

Der Säurebaustein A und das Amin B lassen sich ebenfalls nach gängigen Syntheseverfahren darstellen. Eine beispielhafte Synthese wird im weiteren in Abb. 2 vorgestellt.

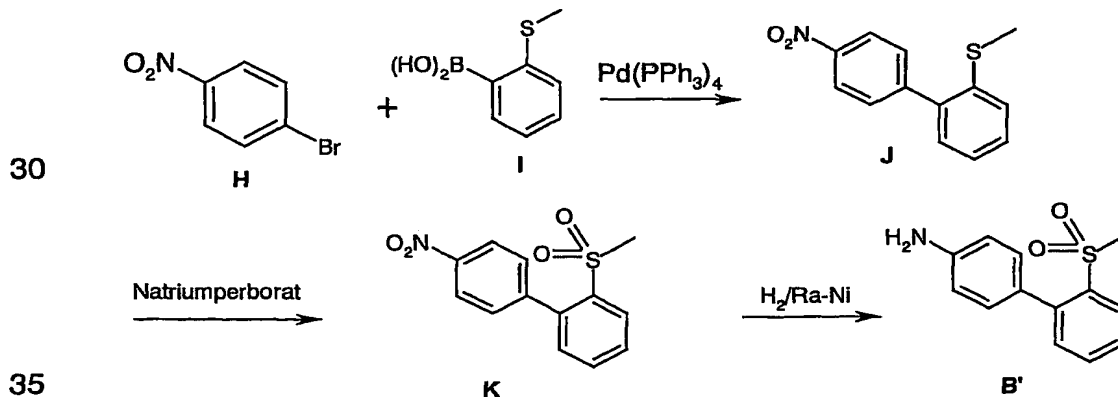
Abb. 2: Synthese eines Säurebausteins;**[3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäure**

Zur Synthese des Säurebausteins wird das an der Carbamimidoylgruppe geschützte Phenolderivat E mit der geschützten α -Bromcarbonsäure F zur Verbindung G umgesetzt. Anschließend wird der Ester G zur Carbonsäure A' verseift.

20

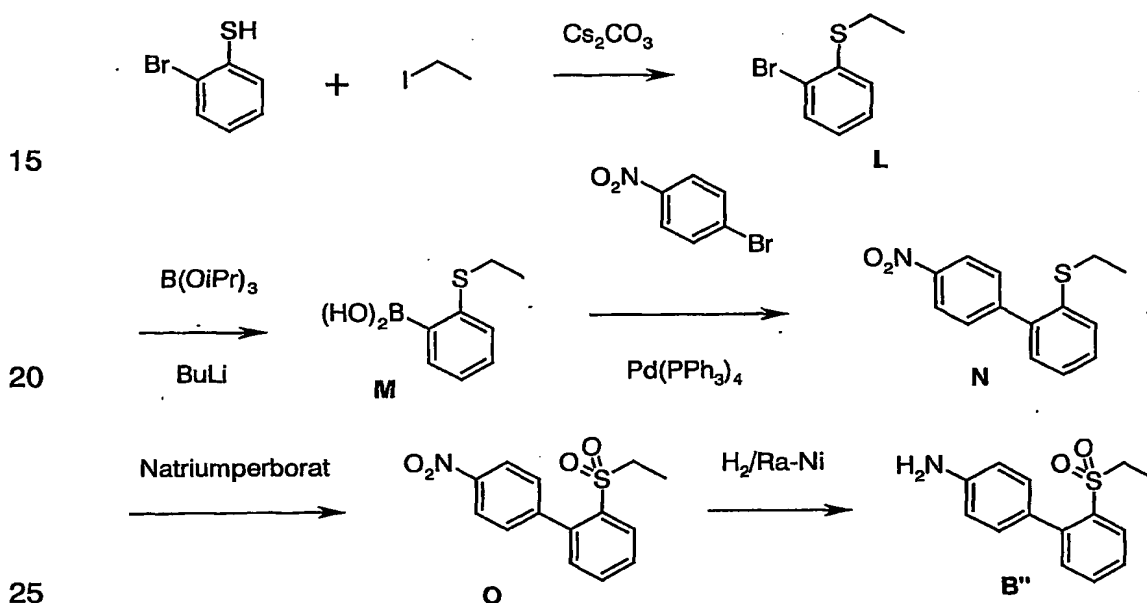
Die Amine B können beispielsweise auf dem folgenden Weg dargestellt werden (Abb. 3).

25

Abb. 3: Synthese von 2-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin

Brom-Nitro-Benzol H wird mit dem Boronsäurederivat I zum Biphenylderivat J umgesetzt. Die Methylthiogruppe des Biphenylderivats I wird anschließend mit einem geeigneten Oxidationsmittel wie Natriumperborat zur Methansulfonylverbindung K umgesetzt. In einem weiteren Schritt wird die Nitrogruppe zum Amin reduziert unter Erhalt des Aminbausteins B'. Nach einem analogen Syntheseweg können auch die entsprechenden Ethansulfonylverbindungen hergestellt werden (Abb. 4).

Abb. 4: Synthese von 2'-Ethansulfonyl-biphenyl-4-ylamin

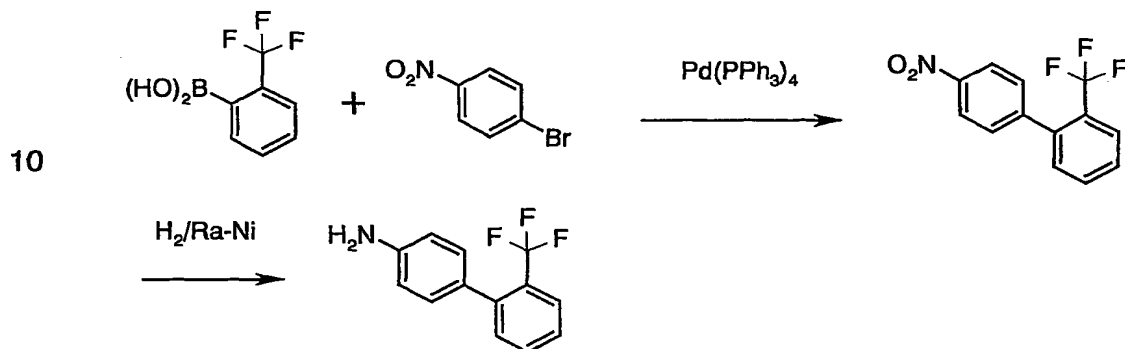


2-Bromthiophenol wird mit Iodethan zum entsprechenden Thioethan L alkyliert. Anschließend erfolgt die Überführung in die Boronsäure M und anschließend wie bereits bei der Synthese aus Abb. 3 die Knüpfung einer Kohlenstoffbindung zum Biphenylderivat N. Es erfolgt die Oxidation zur Ethansulfonylverbindung und anschließend die Reduktion der Nitrogruppe zum Aminderivat B''.

Die Darstellung eines Biphenylamins, das eine CF_3 -Gruppe beinhaltet, kann durch eine entsprechende Wahl der Ausgangsprodukte analog zu

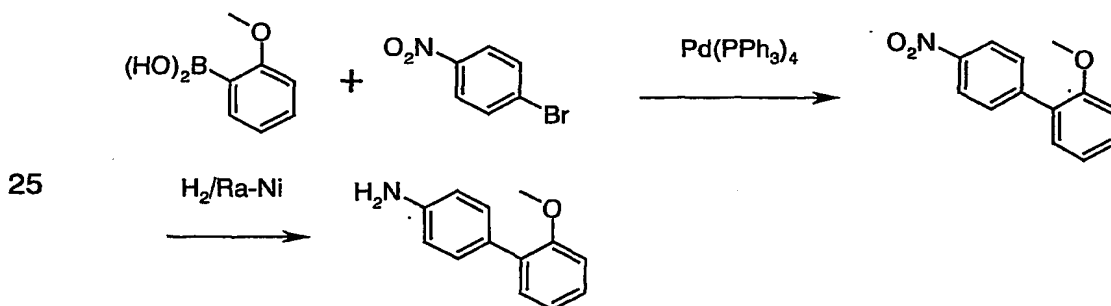
den in den Abbildungen 3 und 4 dargestellten Synthesen erfolgen. Die Synthese ist in Abb. 5 gezeigt.

5 **Abb. 5 Synthese von 2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-ylamin**

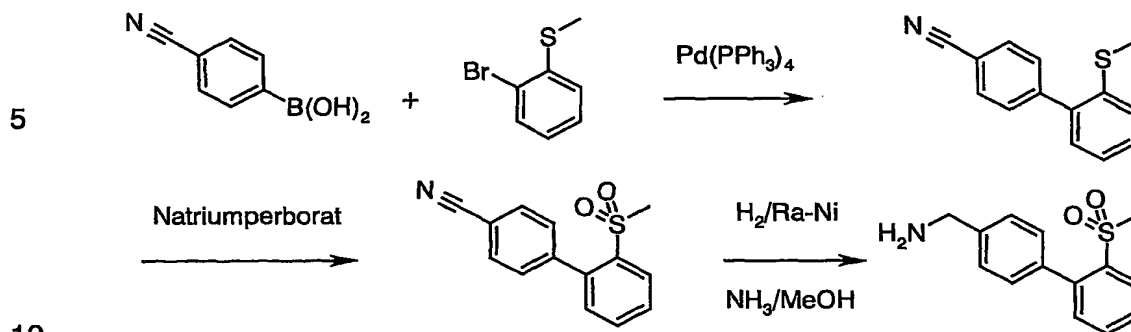


Analog verläuft auch die Synthese des Methoxyderivats, die in Abb. 6 dargestellt ist.

20 **Abb. 6 Synthese von 2'-Methoxybiphenyl-4-ylamin**



Die Methylaminderivate des Biphenylteils können aus den entsprechenden Nitrilverbindungen hergestellt werden. Eine beispielhafte Synthese ist in Abb. 7 dargestellt.

Abb. 7 Synthese von Biphenyl-4-yl-methylaminderivaten

Die Synthese von Wirkstoffen mit modifizierter Carbamimidoylgruppe ist beispielhaft in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

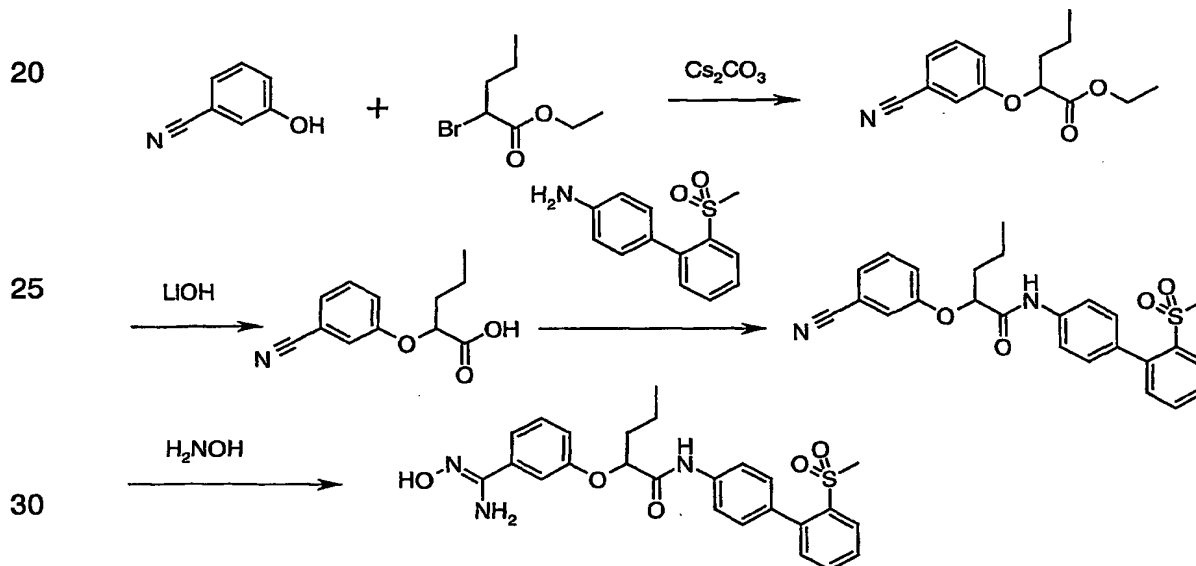
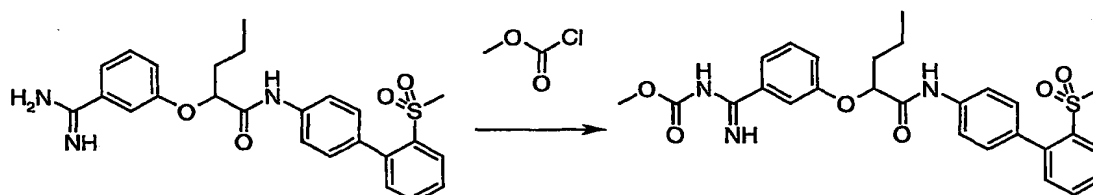
Abb. 8 Synthese von 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (27)

Abb. 9 **Synthese von (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyle)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester (25)**



Die dargestellten Synthesewege können vom Fachmann leicht variiert werden, beispielsweise indem das Substitutionsmuster der einzelnen Synthesebausteine geeignet verändert wird.

Die Erfindung wird anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1: [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäure

a) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäuremethylester

Eine Lösung von 1.00 g (5.68 mmol) 3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenol und 0.90 ml (5.7 mmol) 2-Brom-2-phenylelessigsäuremethylester in 20 ml Acetonitril wird mit 1.96 g (6.00 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 325

b) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäure

Eine Lösung von 1.77 g (5.46 mmol) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäuremethylester in 15 ml Methanol wird mit 10 ml 1 N wässriger Natronlauge versetzt und 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeignet und der Rückstand mit 1 N Salzsäure

versetzt. Es wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 311

5 Beispiel 2: 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin

a) 2-Methylsulfanyl-4'-nitro-biphenyl

10 Eine Lösung von 30.3 g (150 mmol) 1-Brom-4-nitrobenzol und 25.0 g (149 mmol) 2-Methylthiobenzolboronsäure in einer Mischung von 300 ml Methanol und 500 ml Toluol wird mit 16.0 g (150 mmol) Natriumcarbonat und 5.0 g (4.3 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium versetzt und 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten; FAB 246

b) 2-Methansulfonyl-4'-nitrobiphenyl

20 Eine Lösung von 20.0 g (81.5 mmol) 2-Methylsulfanyl-4'-nitro-biphenyl in 150 ml Eisessig wird mit 66 g Natriumperborat-Trihydrat versetzt und 3 Tage unter Rühren auf 60°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, der Niederschlag abfiltriert und aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert. Es wird ein gelblicher Feststoff erhalten; FAB 278

c) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin

30 Eine Lösung von 17.0 g (61.3 mmol) 2-Methansulfonyl-4'-nitro-biphenyl in 170 ml THF wird mit 3.5 g THF-feuchtem Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (18 Stunden). Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 248

Beispiel 3: 2'-Ethansulfonyl-biphenyl-4-ylamin**a) 1-Brom-2-ethylsulfonyl-benzol**

5 Eine Lösung von 10 ml (85 mmol) 2-Bromthiophenol und 6.9 ml (85 mmol) Iodethan in 50 ml Acetonitril wird mit 28 g (85 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft.
FAB 218

10

b) 2-Ethylsulfonylbenzolboronsäure

Zu einer auf -70°C gehaltene Lösung von 10.9 g (50.0 mmol) 1-Brom-2-ethylsulfonyl-benzol werden 9.5 g (50 mmol) Triisopropylborat gegeben.
15 Anschließend werden 33.3 ml einer 15%igen Lösung von BuLi in Hexan (55 mmol) zugegeben. Es wird noch 30 Minuten bei -70°C gerührt, dann wird 1 N Salzsäure und Ethylacetat zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und filtriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten;
20 FAB 182

Die weitere Synthese folgt Beispiel 2.

25 Beispiel 4: C-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-methylamin**a) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril**

Eine Lösung von 1.0 g (4.9 mmol) 2-Bromthioanisol und 1.5 g (10 mmol)
30 4-Cyanobenzolboronsäure in einem Gemisch aus 50 ml Toluol und 30 ml Methanol wird mit 1.1 g (10 mmol) Natriumcarbonat und 0.5 g (0.43 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium versetzt und 18 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird eingedampft und an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat chromatographiert. Es wird ein farbloser
35 Feststoff erhalten; FAB 226

b) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril

5 Eine Lösung von 1.0 g (4.4 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril in 10 ml Eisessig wird mit 3.2 g Natriumperborat-Trihydrat versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 258

10 c) C-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-methyamin

15 Eine Lösung von 1.0 g (3.9 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-carbonitril in einer Mischung von 10 ml mit Ammoniak gesättigtem Methanol und 3 ml THF wird mit 400 mg Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 262

20 **Beispiel 5: 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenylacetamid**

a) N-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]2-phenylacetamid

25 Eine Lösung von 102 mg (0.330 mmol) [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylelessigsäure, 81.6 mg (0.330 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin, 63.3 mg (0.330 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 44.6 mg (0.330 mmol) 1-Hydroxybenztriazol (HOBt) in 5 ml DMF wird mit 0.036 ml (0.33 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 540

35 b) 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenylacetamid Acetat (11)

5 Eine Lösung von 150 mg (0.278 mmol) N-(2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-2-phenylacetamid in 7 ml Methanol wird mit 100 mg wasserfeuchtem Raney-Nickel und 70 mg Essigsäure versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Diethylether verrührt. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 500

10 **Beispiel 6: 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid Hydrochlorid (27)**

a) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäureethylester

15 Eine Lösung von 5.0 g (42 mmol) 3-Hydroxybenzonitril und 8.78 g (42.0 mmol) Ethyl-2-bromvalerat in 80 ml Acetonitril wird mit 13.7 g (42.0 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es wird ein farblores Öl erhalten; FAB 248

20

b) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure

25 Eine Lösung von 9.00 g (36.5 mmol) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäureethylester in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 1.29 g (54.0 mmol) Lithiumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt und das Gemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, mit Ethylacetat extrahiert, die wässrige Phase angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 220

30

c) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid

35 Eine Lösung von 2.26 g (9.12 mmol) 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin, 2.00 g (9.12 mmol) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure, 1.75 g (9.12 mmol)

N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 1.23 g (9.12 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 1.00 ml (9.12 mmol) 4-Methylmorpholin in 5 ml DMF wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 449

d) 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid

Eine Lösung von 1.40 g (3.12 mmol) 2-(3-Cyano-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid in 50 ml Methanol wird mit 695 mg (10.0 mmol) Hydroxylammoniumchlorid-Hydrochlorid und 1.01 g (10.0 mmol) Triethylamin versetzt und bei 60°C 18 Stunden gerührt. Man lässt abkühlen, zieht das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 482

e) 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid Hydrochlorid (27)

Eine Lösung von 100 mg (0.208 mmol) 2-[3-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid in 5 ml Methanol wird mit 2.08 ml einer 0.1 N Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol versetzt. Die Lösung wird eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 482

Beispiel 7: (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester

Zu einer auf 5°C gehaltene Lösung von 500 mg (1.07 mmol) 2-(3-Carbamimidoylphenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid Acetat (3) in 40 ml Dichlormethan wird 1 N NaOH bis zu einem pH von 9 gegeben. Anschließend werden 0.108 ml (1.40 mmol) Methylchlorformiat zugegeben. Während der folgenden Stunde wird durch Zugabe

von weiterer 1 N NaOH der pH auf einem Wert von 9 gehalten. Danach wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es wird ein farbloser Feststoff erhalten; FAB 524

5

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Injektionsgläser

10 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

20

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

20

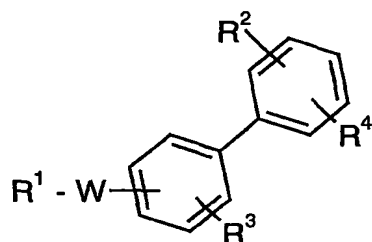
25

30

35

Patentansprüche

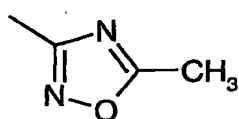
1. Verbindungen der Formel I



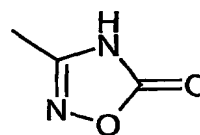
I

worin bedeuten:

R^1 : durch $-C(=NH)NH_2$, das auch einfach durch $-COA$, $-CO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$, $-COOA$, OR^7 , $OCOA$, $OCO-[C(R^7)_2]_{n_2}-Ar'$, $-OH$ oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann, $-NHC(=NH)-NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$,



oder



substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das gegebenenfalls durch $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-COR^7$, $-COAr'$ oder $S(O)_nA$ substituiert sein kann;

R^2 : $-S(O)_nA$, $-CF_3$, $-COOR^7$, $-OA$;

R^3 , R^4 : unabhängig voneinander, $-H$, $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^7$, $-COAr'$, $-S(O)_nA$;

R^5 , R^6 : unabhängig voneinander $-H$, $-A$, $-[C(R^7R^8)]_nAr'$ oder $-[C(R^7R^8)]_nHet$;

R^7 , R^8 : unabhängig voneinander $-H$ oder $-A$;

W: $-\text{[C(R}^5\text{R}^6)]_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6)]_l-$,
 $-\text{OC(R}^5\text{R}^6)_m\text{CONR}^5\text{[C(R}^5\text{R}^6)]_l-$;

- 5 A: Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, worin eine oder zwei
 CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch
 -CH=CH-Gruppen und auch durch 1 bis 7 H-Atome durch -F
 ersetzt sein können;
- 10 Ar: unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -Ar',
 -Het, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr,
 -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar',
 -COR⁷, -COAr', -SO₂NR⁵, -S(O)_nAr' oder -S(O)_nA substitu-
 iertes Phenyl oder Naphthyl;
- 15 Ar': unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁷,
 -N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁷COA, -NR⁷SO₂A, -COOR⁷,
 -CON(R⁷)₂, -COR⁷, -SO₂NR⁷ oder -S(O)_nA substituiertes Phe-
 nyl oder Naphthyl;
- 20 Het: einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder
 S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder
 ein-, zwei- oder dreifach durch -A, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -NO₂, -CN,
 -Hal, -NR⁷COA, -NR⁷SO₂A, -COOR⁷, -CON(R⁷)₂, -COR⁷,
 -SO₂NR⁷, -S(O)_nA und/oder Carbonylsauerstoff substituiert
 sein kann;
- 25 Hal: -F, -Cl, -Br oder -I;
- 30 I: 0 oder 1;
- m: 1, 2 oder 3
- 35 n: 0, 1 oder 2;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1

- 5 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-
acetamid (1),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-
butyramid (2),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-
10 biphenyl-4-yl)-amid (3),
(S)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-
biphenyl-4-yl)-am (4),
(R)-2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-
biphenyl-4-yl)-amid (5),
15 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-ethansulfonyl-
biphenyl-4-yl)-amid (6),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-
biphenyl-4-yl)-amid (7),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-heptansäure-(2'-methansulfonyl-
20 biphenyl-4-yl)-amid (8),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-
3-methylbutyramid (9),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-
methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (10),
25 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-
methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (11),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-
phenyl-acetamid (12),
2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-
30 methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-acetamid (13),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-N-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-
4-phenylbutyramid (14),

2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-
35 biphenyl-4-ylmethyl)-amid (15),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-4-methylpentansäure-(2'-

methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-amid (16);

2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (17),

- 5 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (18),
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (19),
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (20),
10 3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-propionamid (21),
3-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-(3-methoxy-phenyl)-propionamid (22),
15 2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (23),
2-Benzyl-3-(3-carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-ethansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (24),
20 2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (25)
2-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-hexansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (26)
3-(3-Carbamimidoyl-benzyl)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (27)
25
(1-Imino-1-(3-(1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy)-phenyl)-methyl)-carbaminsäuremethylester (28),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methoxy-biphenyl-4-yl)-amid (29)
30 2-[3-(*N*-Hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (30),
2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-amid (31)
35

- (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-mehtyl)-carbaminsäureethylester (32),
2-[3-(*N*-Pentanoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (33),
5 2-[3-(*N*-(2-Methylpropionyloxy)-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (34),
2-[3-(*N*-Benzoyloxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (35),
10 2-[3-(*N*-Acetoxy-carbamimidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (36),
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisobutylester (37),
(1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäurebutylester (38),
15 (1-Imino-1-{3-[1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäureisopropylester (39),
2-[3-(*N*-Methoxy-carbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (40),
(*S*)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (41),
20 (*R*)-2-[3-(*N*-Hydroxycarbaminidoyl)-phenoxy]-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (42),
(1-Imino-1-{3-[(*S*)-1-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylcarbamoyl)-butoxy]-phenyl}-methyl)-carbaminsäuremethylester (43),
25 2-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (44),
2-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid (45),
30 2-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-4-methyl-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-2-ylmethyl)-amid (46),
4-(3-Carbamidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (47),
2-(7-Carbamidoyl-naphthalin-2-yloxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-phenyl-acetamid (48),
35

- 3-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (49),
2-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-pentansäure-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (50),
5 4-(3-Carbamimidoyl-phenyl)-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-butyramid (51),
3-[3-(*N*-Hydroxy-carbamimidoyl)-phenyl]-*N*-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-propionamid (52),
10 2-(3-Carbamimidoyl-phenoxy)-pentansäure-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-amid (53).
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als Arzneimittelwirkstoff.
- 15 4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myokardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.
- 20 5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, wobei eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform überführt wird.
- 25 6. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als Inhibitor des Koagulationsfaktors Xa.
- 30 7. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als Inhibitor des Koagulationsfaktors VIIa.
- 35 8. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.